

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

# DOCTOR *HONORIS CAUSA*

RAYMOND DAUDEL

DISCURS LLEGIT A LA CERIMÒNIA D'INVESTIDURA CELEBRADA A LA SALA D'ACTES  
D'AQUEST RECTORAT EL DIA 4 D'OCTUBRE DE L'ANY 1984

BELLATERRA, 1984



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
Servei de Biblioteques



1500141727



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DOCTOR  
*HONORIS CAUSA*

RAYMOND DAUDEL



DISCURS LLEGIT  
A LA CERIMÒNIA  
D'INVESTIDURA CELEBRADA  
A LA SALA D'ACTES  
D'AQUEST RECTORAT  
EL DIA 4 D'OCTUBRE  
DE L'ANY 1984

BELLATERRA, 1984

Il·lustració de la coberta:  
*Desir cellulaire* per Nicole d'Agaggio

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
Ballaterra (Barcelona)  
Servei de Publicacions  
Dipòsit Legal: B. 30.627 - 1984  
Producció i Impressió: Coordinadora Gràfica, S.A.  
Printed in Spain

PRESENTACIÓ

PER

JOAN BERTRAN I RUSCA



Excm. i Magfc. Sr. Rector  
Digníssimes Autoritats  
Estimats Col·legues  
Senyores, Senyors

És un gran honor per a mi poder presentar els mèrits científics del Professor Daudel, i és a la vegada motiu de gran satisfacció acollir-lo a la nostra Universitat com a Doctor *Honoris Causa*. La Universitat Autònoma de Barcelona s'afegeix, així, a les prestigioses Universitats d'Uppsala i Lovaina que l'han honorat anteriorment amb tal distinció.

El prestigi internacional del Professor Daudel es reflexa en la seva pertinença a diverses Acadèmies, en haver rebut nombroses distincions i en la seva participació en diferents Comitès Científics. Per encàrrec del Govern Francès i de la UNESCO ha realitzat missions científiques a diferents països, entre els que esmentaré Xile, Mèxic, Extrem Orient, Canadà, Europa de l'Est i Marroc. S'ha encarregat, també, de l'organització de nombrosos Congresos Internacionals. Esmentaré, finalment, la seva participació en l'edició de diferents revistes científiques com *Internatinal Journal of Quantum Chemistry*, *Chemical Physics Letters*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, *Theochem* i *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences de Paris*.

Els inicis de la seva carrera científica estan íntimament lligats a dues personalitats científiques ben conegudes: Madame Irène Joliot-Curie i el Professor Louis de Broglie. Sota el seu mecenatge crea el 1943 Le Centre de Chimie Théorique de France amb la finalitat de desenvolupar les aplicacions de la mecànica ondulatòria en física molecular, en química i en bioquímica. Aquest centre és el gresol de la química quàntica francesa. La gran vitalitat d'aquest centre, reflexada en les freqüents visites d'investigadors estrangers, van moure al Centre National de la Recherche Scientifique a convertir-lo en un centre propi, denominat Centre de Mécanique Ondulatoire Appliquée, del qual el Professor Daudel n'ha estat fins ara el director.

L'any 1962 es crea a la Sorbona la Càtedra de Mecànica Ondulatòria, havent-se designat al Professor Daudel per ocupar-la. La seva tasca docent consisteix a la vegada en l'ensenyament de la mecànica ondulatòria a físics, químicofísics i biofísics, i en la direcció del tercer cicle en física teòrica molecular.

L'any 1967 es va crear l'Acadèmia Internacional de Ciències Quàntiques Moleculares, essent elegit el Professor Daudel el seu primer President. Aquest càrrec el va exercir fins al 1973, en què fou nomenat President Honorari de l'esmentada Acadèmia. Aquest any, sota els auspicis d'aquesta Acadèmia, va organitzar en col·laboració amb M. i Mme. Pullman, el Primer Congrés Internacional de Química Quàntica a Menton.

Entre les principals aportacions del Professor Daudel al desenvolupament de la Química Quàntica, recollides en 14 llibres i més de 300 articles, faré esment de les referents a la

relació entre estructura i reactivitat i a clarificar la noció d'enllaç químic.

Relacionar el comportament dinàmic de les molècules, és a dir, la seva reactivitat, a la seva estructura, ha estat una vella aspiració dels químics. El 1945 el Professor Daudel va definir per primera vegada un índex quantitatiu de l'afinitat residual d'un àtom en una molècula. En aquesta època la utilització de diagrames moleculars en els que es representaven els índexs de valència lliure i els índexs d'enllaç va permetre interpretar i preveure la reactivitat de molts compostos. El 1950 va demostrar que existia una relació decreixent entre l'índex de valència lliure d'un àtom de carboni en un hidrocarbur conjugat alternant i la barrera de potencial d'una reacció de substitució sobre aquest àtom. Estesa aquesta relació per Coulson el 1951, va ser confirmada experimentalment el 1953 pels treballs de Kooyman i Farenholt. Aquesta va ser la primera relació quantitativa entre estructura i reactivitat, que es va aconseguir establir utilitzant la mecànica quàntica. Especialment profitosa va ser l'aplicació dels índexs estàtics a l'estudi de la reactivitat química dels estats electrònics excitats. En una estada al Centre de Química Teòrica, el Professor Fernández Alonso va trobar que, segons la distribució de densitat electrònica, les posicions d'atac nucleofílic sobre el nitrobenzè havien de passar de l'orientació *orto* i *para* en l'estat electrònic fonamental a l'orientació *meta* en un dels primers estats excitats. Aquesta previsió teòrica va ser constatada experimentalment cinc anys més tard per Havinga.

Una altra de les grans aportacions del Professor Daudel ha estat la seva decisiva contribució a l'aclariment del concepte d'enllaç químic. Donat que l'enllaç químic no és un observable, no és una magnitud que pugui obtenir-se com a valors



propis d'un operador. La força d'un enllaç es mesura habitualment a partir de l'estabilització energètica produïda en la seva formació. El Professor Daudel va obrir camí a una altra descripció no menys potent, basada en la distribució electrònica en l'espai. El primer concepte que va introduir el 1952 va ser el de densitat diferencial, dit també densitat d'enllaç, calculada com a diferència entre la densitat electrònica en un punt de la molècula i la densitat electrònica que existiria en aquest mateix punt si els àtoms s'unissin sense pertorbar-se. Càlculs teòrics d'aquesta magnitud concorden satisfactòriament amb mesures experimentals basades en l'ús simultani de tècniques de difracció de neutrons i de difracció de raigs X a baixa temperatura. Aquesta tecnologia permet mostrar clarament l'efecte de l'enllaç químic sobre la distribució de la densitat electrònica en una molècula.

El segon concepte introduït pel Professor Daudel el 1953 va ser el de *loge*. Es defineix com a una *regio* de l'espai d'un àtom o d'una molècula on hi ha una alta probabilitat de trobar un cert nombre  $n$  d'electrons i només aquest nombre. Aquesta noció permet classificar fàcilment els enllaços en localitzats i deslocalitzats. Posteriorment es va perfeccionar aquesta teoria demostrant que la millor delimitació de *loges* en un àtom o en una molècula és aquella que aporta una més àmplia informació sobre la localització dels electrons en el sistema. Aquesta teoria ha permès donar un fonament teòric a diverses sistèmàtiques additives de propietats moleculars.

Totes aquestes aportacions s'enquadren, doncs, en el seu projecte inicial d'aplicar la mecànica quàntica a la problemàtica química, adaptant adequadament la metodologia de la física molecular. El Professor Daudel ha pretès, en la seva tasca, matematitzar la química purificant molts conceptes intuï-

tius dels químics, però sense buidar-los de contingut ni destruir-los.

La química quàntica, en subministrar una descripció més rigorosa dels fenòmens químics, permet no sols avançar en la seva interpretació sinó també preveure nous fenòmens. La revolució informàtica ha permès amplificar la potència intel·lectual de l'home de forma anàloga a com la revolució industrial havia incrementat la seva potència física. Gràcies als nous ordinadors, el càlcul teòric sobre un fenomen químic pot ésser competitiu amb l'experiment i molts cops més ràpid. Aquesta competitivitat s'incrementa constantment per raons econòmiques, ja que mentre les despeses experimentals augmenten cada dia, les de càlcul segueixen el procés contrari. El químic experimental compta, així, amb una potent eina per orientar la seva recerca en el Laboratori.

Afortunadament, la Química Quàntica es troba en l'actualitat ben establerta a Catalunya. Prova d'això són les Jornades de Química Quàntica que aquests dies estem celebrant, en les que intervenen dos grups de la Universitat de Barcelona, un de la Universitat Politècnica, un de l'Institut Químic de Sarrià i dos de la Universitat Autònoma. Aquest desenvolupament de la Química Quàntica a Catalunya ha estat, sens dubte, possible gràcies al suport del Professor Daudel. Molts de nosaltres ens hem iniciat en aquest camp obtenint el DEA i el doctorat de tercer cicle en Física Teòrica Molecular en el seu Laboratori. Personalment vaig tenir l'honor que el Professor Daudel em dirigís la tesi doctoral. Encara recordo amb nostàlgia les apassionants discussions en els seminaris setmanals, sobretot quan en arribar la primavera ens visitaven nombrosos investigadors americans. El Professor Daudel va ser, a més, l'iniciador i l'ànima de les Reunions de Químics



Teòrics d'Expressió Llatina, que sense interrupció es celebren anualment des del 1970. Espontàniament han sorgit en aquestes reunions amigables relacions amb col·legues d'altres països, que han cristal·litzat en col·laboracions científiques essencials per al desenvolupament dels nostres grups.

Abans d'acabar voldria esmentar una de les facetes més característiques de la personalitat del Professor Daudel. En les nostres amigables discussions sobre diferents temes durant el maig del 68 tocàrem el tema de la relació existent entre l'especialització científica i els temperaments llatí i anglosaxó. Acabava d'aparèixer *L'home Unidimensional* de Marcuse i el seu pensament inspirava la revisió de valors típica d'aquell mes de maig. Aviat vaig adquirir la convicció que la personalitat del Professor Daudel no estava reflexada en absolut en l'home unidimensional. Molts altres temes, a més de la química quàntica, eren centre del seu interès. Així, per exemple, en col·laboració amb la seva difunta esposa començà a ocupar-se del tema del càncer, del qual ens parlarà avui, i per això no esmentaré ara les seves aportacions. Pels seus profunds coneixements artístics i filosòfics podem definir-lo com a home multidimensional. Par això no és d'estranyar que en constituir-se l'Acadèmia Europea de Ciències, Arts i Lletres, hagi estat elegit el seu primer President.

La proposta del seu nomenament com a Doctor *Honoris Causa* per aquesta Universitat feta per la Secció de Químiques va ser a la vegada el reconeixement dels seus rellevants mèrits científics, l'expressió de la nostra admiració pel mestre i l'agraïment dels químics quàntics d'aquesta Universitat per la seva ajuda per tal que aquesta branca del saber quedés fermament arrelada entre nosaltres.

Rector Magnífic: en reconeixement dels mèrits del Professor Raymond Daudel demano avui per a ell el grau de Doctor *Honoris Causa* per la Universitat Autònoma de Barcelona. He dit. Gràcies.



ETIOLOGIE, PREVENTION  
ET TRAITEMENT DU CANCER

PER

RAYMOND DAUDEL

Monsieur le Recteur Magnifique, Monsieur le Doyen,  
Chers Confrères, Chers Collègues, Chers Amis,

la haute distinction que vous venez de me décerner est pour moi un honneur insigne, et je tiens à vous présenter mes plus chaleureux remerciements.

Je la considère comme la consécration de la longue collaboration féconde et amicale que j'ai eu le privilège d'entretenir, depuis de nombreuses années, avec un grand nombre de chercheurs et de savants espagnols.

Je me souviens encore avec beaucoup de plaisir de mon premier voyage en Espagne. C'était en décembre 1947. J'étais venu donner quelques conférences sur l'invitation du Professeur Azcona, j'ai trouvé Madrid sous la neige et pour la première fois rencontré le Professeur Lora Tamayo.

La venue à Paris du Professeur Fernández Alonso, pendant les années 50, a laissé en ma mémoire des traces inoubliables car cette rencontre fut la véritable origine des nombreux liens que s'établirent alors entre mes collègues espagnols et les membres de mon laboratoire. Je pense en particulier aux Professeurs Bertrán, Carbó, Smeyers, aux Docteurs Peradejordi, Ríos et Oliva.

C'est à la suite de ces contacts que j'ai été amené à suggérer, en accord avec mon ami Bernard Pullman, la fondation du groupe des chimistes théoriciens d'expression latine dont la règle d'or est d'encourager l'usage de l'une de nos langues romanes.

Vouz avez eu ensuite la grande bonté de me dédier en hommage un numéro de la revue *Afinidad* et de m'élire membre étranger de l'Académie Royale des Sciences d'Espagne aux côtés de savants illustres comme Louis de Broglie, Severo Ochoa, Federico Leloir, Flem Seaborg, Berek Barton, Alfred Kastler, George Porter et bien d'autres.

En 1979 à la suite d'une suggestion de Madame Nicole Lemaire d'Agaggio j'ai participé avec elle et les académiciens René Huyghe et Armand Lanoux à la fondation de l'Académie Européenne des Sciences, des Arts et des Lettres et l'avènement de cette organisation internationale m'a donné la joie d'étendre mes relations avec de hautes personnalités espagnoles.

La délégation d'Espagne de l'Académie Européenne comprend, en effet, M.M. Laín Entralgo, Mayor, Santos-Ruiz, Sopena-Ibañes, Lora Tamayo, Tovar et mes collègues et amis Bertrán, Fernández Alonso et Smeyers.

La peinture qui orne ce document est d'ailleurs due au pinceau du peintre d'Agaggio, Secrétaire Général de l'Académie Européenne, dont la démarche vise à faire sentir l'intelligible au travers de ses poèmes peints, ouvrant ainsi une porte sur l'hyperabstraction thématique.

Christian Langlois, de l'Institut de France, voit dans ce type de démarche un nouveau mode de communication, que je suis tenté d'appeler «Art signifiant».

Cette oeuvre est dénommée «désir cellulaire», car le voeu de toute cellule est «devenir deux cellules». Le malheur veut qu'une cellule cancéreuse, en se divisant, donne deux cellules cancéreuses. C'est de cet important problème du cancer dont j'aimerais maintenant vous entretenir car il a joué un rôle décisif dans la création du laboratoire que je dirige depuis, maintenant, 41 ans.

### Cancérogénèse

En 1942, j'étais entré à l'Institut du Radium en qualité d'Assistant du Professeur Irène Joliot Curie. Le Professeur Antoine Lacassagne, alors co-directeur de cet Institut, avait lu un article d'Otto Schmidt qui tentait de relier la structure électronique d'hydrocarbures conjugués et leurs *propriétés cancérogènes*. Il rencontra Irène qui lui conseilla de me consulter à ce sujet.

Je fus, de suite, très intéressé par ce problème et réunis quelques jeunes chercheurs pour en poursuivre l'étude. C'est ce petit groupe qui donna naissance au Centre de Chimie Théorique de France, devenu en 1957 le Centre de Mécanique



Ondulatoire Appliquée du Centre National de la Recherche Scientifique.

En 1944, en vue d'interpréter un phénomène d'antagonisme entre corps cancérogènes, je fis l'hypothèse que ces corps formaient des *complexes* avec les macromolécules biologiques des cellules.

En 1945, Madame Pullman suggéra que ces complexes se forment à partir d'une liaison particulièrement apte à réagir par addition dite *région K*. Divers chercheurs et notamment les Mille et Heidelberger démontrèrent expérimentalement l'existence de ces complexes. A l'aide de molécules marquées par le radiocarbone, ma regrettée épouse Pascaline et moi-même, en collaboration avec trois chercheurs de l'Institut du Radium, mirent en évidence des relations entre le pouvoir cancérogène des benzacridines et leur aptitude à se fixer *in vivo* sur les protéines cellulaires.

Et peu à peu, il apparut que ces cancérogènes qui réagissent ainsi, *in vivo*, sur les macromolécules et notamment les acides nucléiques restent inactifs quand on les met, *in vitro*, en contact avec ces mêmes macromolécules.

Il devint évident que ces cancérogènes devaient subir dans l'organisme une transformation enzymatique avant de réagir.

En 1975, Pascaline Daudel, Duquesne, Vigny, Grover et Sims montrèrent effectivement à l'aide d'un spectrophotomètre particulièrement performant que lorsqu'on badigeonne une souris avec du benzopyrène, cette molécule est transformée en un certain diol-époxyde et que c'est ce dérivé qui se fixe sur les acides nucléiques. C'est donc ce diol-époxyde qui est très probablement *le véritable cancérogène*.

Telles furent nos principales contributions à la cancérogénèse chimique.

Dans l'intervalle cette cancérogénèse avait apporté bien d'autres informations importantes.

En examinant la façon dont la fréquence d'apparition des tumeurs varie avec le temps on a été conduit à penser que la formation d'une cellule maligne se produit en plusieurs étapes.

On a, de plus, distingué entre la (ou les) premières étapes appelées *initiation* et les autres appelées *promotion*. Les molécules dites cancérogènes induisent successivement l'initiation et la promotion mais il existe des molécules appelées *promoteurs* qui seules ne produisent aucun effet, mais peuvent renforcer considérablement l'action des vrais cancérogènes. On a très vite admis que l'initiation devait comprendre une *mutation*, c'est-à-dire une modification du *message génétique* contenu dans nos cellules. La découverte récente d'une bonne relation entre pouvoir mutagène et pouvoir cancérogène des molécules a conforté cette hypothèse. Les corps cancérogènes produisent, en effet, des mutations très diverses en altérant le DNA: perte d'une base purique ou pyrimidique, substitution d'une telle base, glissement du réseau... Ces mutations se produisent en des lieux particuliers de l'acide nucléique liés aux phénomènes de réparation enzymatique. La cancérogénèse a encore permis de montrer que l'effet des substances chimiques dépend du stade de la différenciation cellulaire. Injectée à des rates gravides, moins de 12 jours après la fécondation, l'éthylnitrosurée n'induit pas de cancer chez les embryons. Injectée entre le 13<sup>e</sup> et le 28<sup>e</sup> jours cette même molécule entraîne l'apparition de cancers du système nerveux chez ces mêmes embryons.

La cancérogénèse virale a fait de son côté des progrès spectaculaires au cours des dernières années, et c'est pourquoi en ma qualité de co-responsable du Club de Cancérogénèse Chimique j'ai suggéré l'organisation d'un colloque destiné à comparer les trois principaux moyens de production des cellules malignes, afin de dégager les points de convergence.

Je vais maintenant résumer les conclusions de ce colloque qui s'est tenu à Menton en juillet l'année passée.\*

On sait que certains virus constituent des agents cancérogènes. C'est ainsi que l'oncornavirus RADLV inoculé à la souris induit des leucémies. On a clairement démontré que les virus induisent le cancer selon, au moins, deux processus distincts. Les uns apportent à la cellule au moins un gène dit *transformant* est c'est ce type de gène qui déclenche le processus. Les autres activent un gène constituant normal du message génétique mais plus ou moins réprimé dans une cellule normale. Rappelons, en effet, que l'activité des gènes varie beaucoup au cours de la vie d'une cellule. Certains gènes actifs au cours de la vie embryonnaire sont presque au repos chez la cellule adulte. L'acte initial de la cancérogénèse virale serait soit le réveil d'un gène endormi, soit l'introduction dans la cellule d'un gène transformant. Pour comprendre comment le virus peut produire un tel réveil il suffit de rappeler que l'activité d'un gène est commandée par une séquence d'acide nucléique dite promoteur.

Le virus peut placer près d'un gène donné un promoteur

\* Pour plus de détail voir *Mécanisme de la formation des Cellules Malignes* édité par DAUDEL, MOULE et ZAJDELA, publié pour l'INSERM (1984).

nouveau et actif en intégrant dans la cellule son matériel génétique.

L'action des radiations et celle des substances cancérogènes pourraient être analogues. L'effet de ces agents pourrait se ramener à des mutations dans un (ou plusieurs) gènes ou dans uns (ou plusieurs) promoteurs. La conséquence de ces phénomènes serait alors comme dans le cas de la cancérogénèse virale soit la production de *protéines anormales*, soit la production de protéines normales en *quantités anormales*, qui peu à peu dérègleraient la machinerie *cellulaire* jusqu'à faire perdre aux cellules leurs différenciations.

## Prévention

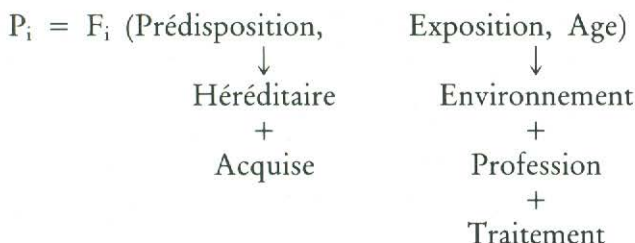
Le cancer reste une maladie grave qui affecte de très nombreux humains. Chaque année, en France, on décèle environ 160.000 nouveaux cas de cancer. Les moyens thérapeutiques actuels permettent de guérir un grand nombre de malades (de l'ordre de 60.000 chaque année).

La mortalité reste cependant importante (100.000 décès en France). La prévention doit donc toujours être considérée comme une arme majeure dans la lutte contre ce redoutable fléau.

La cancérogénèse met l'accent sur certaines causes du cancer: substances cancérogènes, radiations, virus. Elle constitue la base de la prévention.

On peut dire que la probabilité  $P_i$  d'apparition chez l'homme d'un cancer d'un certain type  $i$  est une fonction  $F_i$  de sa prédisposition, de ses expositions et de son âge:





On connaît déjà des facteurs essentiels de la prédisposition. On sait que l'organisme humain est doté de moyens de défense contre tout envahisseur et la cellule cancéreuse est ressentie comme telle. Notre corps contient des cellules tueuses qui détruisent les cellules cancéreuses tant qu'elles ne sont pas trop nombreuses.

Un individu sera donc d'autant moins prédisposé que ses cellules tueuses seront plus efficaces. Des paramètres héréditaires jouent sûrement un rôle primordial dans le fonctionnement de cette défense immunitaire. Toute maladie, toute substance créant une baisse de la défense immunitaire est un facteur favorisant pour le cancer.

Par exposition d'un individu aux facteurs cancérogènes il faut entendre toutes les occasions qui mettent l'organisme au contact de ces facteurs.

Une alimentation non contrôlée peut-être une occasion permanente pour nos organes d'entrer en réaction avec des substances cancérogènes.

On sait bien de nos jours que les corps carbonisés, la fumée, contiennent des corps cancérogènes. Ne mangeons pas trop de viande fumée. On a constaté que, chez les pêcheurs

des Etats Baltes qui consomment beaucoup de poisson fumé, le cancer de l'estomac est trois fois plus fréquent que pour la population de l'arrière côte qui en mange peu.

Méfions-nous de tout aliment carbonisé. Si nous faisons griller du pain, des viandes, ne mangeons pas les parties noircies.

On s'est aussi aperçu que les aliments moisiss peuvent être dangereux. Les moisissures peuvent fabriquer en même temps que des substances utiles à l'homme (comme la pénicilline) des toxines cancérogènes. Une moisissure banale, l'*Aspergillus flavus*, engendre ainsi de l'aflatoxine, une molécule très cancérogène pour le foie. C'est sans doute pourquoi le Sénégal est un des pays où le cancer du foie est le plus répandu. En ce lieu on mange beaucoup d'arachides que l'on entasse pour les conserver. La chaleur et l'humidité, caractéristiques de ce pays, favorisent le développement de nombreuses moisissures. Méfions-nous des arachides moisies, du riz moisi, des pommes moisies.

Et ne mangeons pas trop de graisse. Le cancer du colon est beaucoup plus fréquent en Europe et en Amérique du Nord, qu'en Asie, en Afrique ou en Amérique du Sud. Ce fait est sans doute, en partie lié, à ce que, dans les pays industrialisés on a tendance à absorber des aliments trop riches en graisse. L'excès de graisse dans notre alimentation a deux effets convergents. Il provoque un plus grand appel de bile qui se déverse dans notre intestin et modifie la flore intestinale, c'est-à-dire la population des bactéries qui vivent dans nos intestins contribuant à notre digestion. Notre flore s'enrichit en microbes anaérobies qui transforment les sels biliaires en promoteurs de la cancérogénèse.

Car il nous faut, en effet, non seulement nous méfier des cancérogènes, mais aussi des promoteurs. Et on en découvre sans arrêt de nouveaux.

Récemment, on a ainsi montré que des moisissures fabriquent la téléocidine promoteur très actif.

D'autres promoteurs comme la lyngbyatoxine A et l'aplysiatoxine ont été découverts dans des plantes et des animaux marins et sont sans doute responsables des démangeaisons dont souffrent quelquefois les nageurs évoluant sur les plages des îles Hawaï.

L'alcool agit sans doute comme irritant quand il est concentré et comme immunodépresseur même à faible concentration. En 1954, aux Etats-Unis 42100 hommes et 1172 femmes sont morts d'un cancer de la bouche; un tiers de ces malades buvait plus d'un litre de whisky par semaine.

En France, les départements où l'on boit le plus, c'est-à-dire ceux où la cirrhose du foie est la plus répandue, sont aussi ceux où la fréquence du cancer de l'oesophage est la plus élevée.

Les dangers de l'usage du tabac sont maintenant bien connus. On sait que les goudrons de tabac contiennent des corps cancérogènes et des promoteurs de la cancérogénèse et l'on observe que la majorité des cancers bronchiques se déclare chez les fumeurs.

Il convient, par ailleurs, de se prémunir contre l'effet des radiations. Les cancers de la peau apparaissent le plus souvent entre 60 et 80 ans sur les parties du corps normalement

exposées à la lumière du soleil (face, mains, avantbras). Il est clair que l'exposition au rayonnement solaire est un facteur favorisant; les blonds et les blondes sont particulièrement sensibles. C'est pourquoi en Australie, où vivent des sujets de souche anglosaxonne aimant vivre sur les plages, le cancer de la peau atteint la proportion record de 50 % de tous les cancers. Il convient donc de ne pas abuser des bains de soleil. Il faut aussi surveiller les grains de beauté et consulter un médecin si l'un d'eux augmente de volume, s'étend en surface, bourgeonne, suinte, saigne, prend à l'entour un aspect inflammatoire ou se creuse.

## Traitement

Les divisions cellulaires sont réglées par un mécanisme fort complexe, non encore complètement élucidé, tel que nos organes conservent au cours de notre vie d'adulte des formes et des poids sensiblement constants.

Les tumeurs cancéreuses résultent de l'apparition de cellules anormales, dites cancéreuses ou malignes, qui n'obéissent plus aux ordres qui règlent cette division.

Petit à petit, se constitue ainsi une masse de cellules malignes: *une tumeur*. Ces cellules ont perdu leur *différenciation*. Elles ne reconnaissent plus les cellules qui leur ont donné naissance et de ce fait ne respectent plus les formes des organes où elles sont nées. Elles s'infiltrant d'un tissu dans l'autre où elles peuvent à nouveau proliférer de façon anarchique en donnant de nouvelles tumeurs appelées *métastases*. Elles peuvent créer des saignements si elles transpercent un vaisseau sanguin, des compressions douloureuses si elles



touchent un nerf, des obstruction dangeureuses si elles se développent, par exemple, dans un intestin.

Les principales méthodes de traitement consistent à *éliminer* ces cellules malignes. *La chirurgie* qui consiste surtout à extirper la tumeur reste une arme essentielle. Près du tiers des guérisons résulte de la chirurgie. Il faut prévoir une exérèse large en taillant au-delà de la tumeur dans des tissus sains qui peuvent contenir des cellules malignes en cours d'infiltration, mais non décelables cliniquement.

*La radiothérapie* tire son efficacité du fait que les radiations peuvent entraîner la mort cellulaire en causant des lésions au matériel génétique. On ne peut donner la dose nécessaire à éradiquer une tumeur en une seule séance pour des raisons de tolérance. Les conditions de fractionnement de la dose sont très importantes et ne peuvent être déterminées que de façon empirique. Les docteurs Ennuyer, Battaini, P. Daudel et moi-même ont étudié mille dossiers de traitement par radiothérapie de cancers du pharynx. Nous avons conclu que les meilleurs résultats étaient obtenus si la dose journalière était d'au moins 175 rads et si le traitement durait au moins 30 jours.

*La chimiothérapie* est une technique plus récente qui peut donner des résultats très spectaculaires pour certains types de cancer. Chirurgie et radiothérapie ne sont efficaces que sur des tumeurs localisées et décelées. La chimiothérapie qui consiste à injecter dans la circulation sanguine des substances antitumorales attaque les cellules malignes partout où elles se trouvent sans qu'il soit nécessaire de savoir où elles sont.

Grâce à cette technologie la maladie de Hodgkin, prati-

quement incurable il y a seulement vingt ans, peut être guérie chez presque tous les malades pris au premier stade et encore chez plus de la moitié de ceux que l'on ne traite qu'au quatrième.

Afin de montrer le degré d'élaboration de cette méthode, je décrirai le protocole de la chimiothérapie première, habituellement utilisée pour traiter les hodgkiniens et dû notamment aux travaux du Professeur Jean Barnard. Ce protocole met en oeuvre quatre médicaments: un alkylant (caryolisine), la procarbazine, la vincristine et un anti-inflammatoire (prednisone). Les médicaments sont donnés par cures successives d'une durée de 15 jours. Chaque cure est suivie d'au moins 15 jours de repos. 6 cures au moins sont prévues. Pendant chaque cure, aux jours 1 et 8, le malade reçoit  $1 \text{ mg/m}^2$  de vincristine et  $6 \text{ mg/m}^2$  de caryolysime; du jour 1 au jour 14,  $100$  à  $150 \text{ mg/m}^2$  de procarbazine et  $40 \text{ mg/m}^2$  de prednisone du jour 1 au jour 14 des cures 1 et 4.

Ces traitements conduisent vers des résultats exceptionnellement bons. Une ombre au tableau cependant due à ce que les alkylants sont en même temps des antitumoraux et des cancérogènes. Il en résulte qu'un petit pourcentage des malades guéris de la maladie de Hodgkin font une leucémie très difficile à soigner. Des recherches restent donc nécessaires pour tenter de faire disparaître ce sérieux inconvénient du protocole.

*L'immunothérapie* consiste à stimuler la défense immunitaire pour aider l'organisme à tuer lui-même des cellules malignes ayant échappé au traitement et qui pourraient causer des récives.

*L'hormonothérapie* dont le mode d'action n'est pas bien élucidé est utilisée dans certains cas; c'est ainsi que l'usage d'oestrogènes améliore l'état d'un malade atteint d'un cancer de la prostate.

A long terme on peut espérer que les recherches en cancérogénèse permettront une véritable révolution dans le traitement du cancer.

Nous avons dit que les cellules malignes ont perdu leur identité, elles ne reconnaissent plus les cellules dont elles dérivent, et c'est pourquoi elles passent d'un organe dans un autre et prolifèrent en le désorganisant. On dit qu'elles ont perdu leur différenciation.

Au lieu de tuer les cellules malignes, ce qui ne se fait pas sans dégât pour les cellules saines voisines, on pourrait tenter de les *redifférencier*.

L'existence du tératocarcinome de la souris, cancer de l'embryon qui peut régresser en raison du pouvoir de différenciation élevé des cellules embryonnaires, donne l'espoir de résoudre un jour ce difficile problème.

La route qui reste à suivre sera longue. Les cancérologues auront encore à faire appel à toute leurs forces, à toute leur imagination, à toute leur persévérance mais comme l'a dit Roosevelt: «Le plus beau cadeau que la vie nous offre est une chance de travailler dur à une tâche qui en vaille la peine».

CURRICULUM VITAE

RAYMOND DAUDEL

Né à Paris le 2 février 1920,  
marié, 2 enfants.

#### **Titres universitaires**

Ingénieur E.P.C.I.  
Docteur en Sciences Physiques.

#### **Fonctions professionnelles**

Assistant à la Faculté des Sciences de Paris (Sorbonne) (1942).  
Secrétaire Général du Centre de Chimie Théorique de France (1943).  
Chef de Travaux à la Faculté des Sciences de Paris (1953).  
Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Paris (1957).  
Directeur du Centre de Mécanique Ondulatoire Appliquée du C.N.R.S. (1957).  
Professeur sans chaire à la Faculté des Sciences de Paris (1960).  
Professeur titulaire de la Chaire de Mécanique Ondulatoire à la même Faculté (1962).



## Fonctions Académiques

Académie des Sciences (Institut de France).

Académie Royale des Sciences d'Espagne.

Académie des Sciences de New York.

Académie Internationale des Sciences Moléculaires Quantiques (Président d'Honneur).

Académie Européenne des Sciences, des Arts et des Lettres (Président).

Académie Internationale de Lutèce (Vice-Président).

## Distinctions

Lauréat de l'Académie des Sciences (Prix Hirn 1947).

Prix Henri Becquerel 1953.

Prix Bonneau 1956.

Lauréat du Grand Prix «Au Service de la Pensée Française» (1953).

Membre d'Honneur de l'Université du Chili (1958).

Président d'Honneur de l'Académie Internationale des Sciences Moléculaires Quantiques (1953).

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques (1956).

Officier de l'Ordre du Mérite pour la Recherche et l'Invention (1964).

Chevalier de l'Ordre National de la Légion d'Honneur (1974).

Medal for distinguished service to the community (1976).

Docteur Honoris Causa de l'Université d'Uppsala (1977).

Grand Prix de la Société Internationale de Biologie Quantique (1977).

Officier de l'Ordre des Palmes Académiques.

Docteur Honoris Causa de l'Université de Louvain (1978).

Officier de l'Ordre National du Mérite (1982).

## Participation à des Comités Scientifiques

Rapporteur au Conseil Solvay (1965).

Membre du Bureau de la Section de Chimie-Physique de la Société Européenne de Physique (depuis 1973).

Président de la 9<sup>e</sup> Section du Comité National de la Recherche Scientifique (1975).

Vice-Président de l'Association pour l'Etude des Problèmes Avancés (1976).

Président du Comité Odéon de la Société d'Entraide des Membres de la Légion d'Honneur (1975).  
 Membre du Comité Scientifique du Palais de la Découverte (1976).  
 Membre du Conseil d'Administration de l'Institut de Biologie Physico-Chimique (1976).  
 Responsable du Club de Cancérogénèse Chimique (1976).  
 Président du Comité de l'U.N.E.S.C.O. pour la Prévention du Cancer (1979).  
 Membre du Comité Scientifique d'Acta Oncologica (1980).  
 Membre Correspondent de la Société Italienne de Prévention et de Détection des Tumeurs (1980).  
 Membre du Jury du Prix Rostand (1982).  
 Membre du Comité National de la Recherche Scientifique (1957-1966 puis 1970-1975).  
 Membre du Comité Consultatif du Langage Scientifique (Académie des Sciences).  
 Vice-président au Comité Consultatif des Universités.  
 Président du Conseil Scientifique de l'U.E.R. de Chimie-Physique à l'Université Pierre et Marie Curie (1972-1979).  
 Membre du Comité Scientifique de la Section de Biologie de la Fondation Curie (1971).  
 Membre de la Commission de la Recherche Scientifique et Technique (V<sup>e</sup> Plan).  
 Membre du Comité de Direction de divers laboratoires du C.N.R.S.

### **Organisation de réunions internationales**

Premier Congrès International de Chimie Quantique (1973).  
 Colloque international C.N.R.S. sur le rôle du cortège électronique dans les phénomènes radioactifs (1954).  
 Colloque international C.N.R.S. sur le calcul des fonctions d'onde moléculaires (1957).  
 Colloque international C.N.R.S. sur la nature et les propriétés de la liaison de coordination (1969).  
 Colloque international C.N.R.S. sur les aspects de la chimie quantique contemporaine (1970).  
 École d'Été internationale sous les auspices de l'OTAN (Menton 1963-1965-1968-1975).

Deuxième Congrès International de Chimie Quantique (Nouvelle Orléans, 1976).

Colloque International C.N.R.S. sur la Cancérogénèse Chimique (Menton, 1976).

Colloque International de la Société Européenne de Physique (Amsterdam, 1976).

École d'Été OTAN de Chimie Quantique (Menton, 1978).

École d'Été OTAN de Chimie Organique Théorique (Menton 1980).

### **Conférences Plenières, ou conférences-rapport données sur invitation lors de réunions internationales**

Colloque international de physique théorique moléculaire (Uppsala, août 1960).

Congrès international de l'I.U.P.A.C. (Montréal, août 1961).

Congrès européen de spectroscopie moléculaire (Copenhague, août 1965).

Conseil Solvay (Bruxelles, octobre 1965).

Colloque Canadien de chimie quantique (Montréal, juillet 1967).

Semaine franco-espagnole (Valence, avril 1969).

Semaine franco-espagnole (Madrid, septembre 1969).

Congrès international de l'I.U.P.A.C. (Sydney, août 1969).

3<sup>e</sup> Réunion des quanto-chimistes d'expression latine (Grenade, septembre 1971).

Colloque Canadien de chimie quantique (Vancouver, août 1971).

20<sup>e</sup> anniversaire de la Société de Physique coréenne (Séoul, septembre 1972).

Premier Congrès international de chimie quantique (Menton, juillet 1973).

5<sup>e</sup> Réunion des quanto-chimistes d'expression latine (Morélia, septembre 1974).

Colloque international sur les forces intermoléculaires (Wépion, septembre 1974).

Réunion UNESCO-AISMQ (Menton, octobre 1975).

2<sup>e</sup> Congrès International de Chimie Quantique (Nouvelle Orléans, avril 1976).

Fondation de la section de chimie-physique de la Société Chimique de Belgique (Bruxelles, mars 1976).

Conférence d'ouverture de la 7<sup>e</sup> Réunion des quanto-chimistes d'expression latine (Wépion, août 1976).

Colloque international de la Société Européenne de Physique (Amsterdam, août 1976).

Colloque international en l'honneur du 60<sup>e</sup> anniversaire du Professeur Löwdin (Dalseter, septembre 1976).

Conférence inaugurale de la 8<sup>e</sup> Réunion des quanto-chimistes d'expression latine (Salamanque, septembre 1977).

Conférence inaugurale de la première école belge de chimie-physique moléculaire (Louvain-la-Neuve, mai 1978).

Cours à l'Ecole internationale organisée sous les auspices de l'OTAN sur les densités de charge et de spin (Arles, août 1978).

Conférence de clôture de la 9<sup>e</sup> Réunion des quanto-chimistes d'expression latine (Stresa, septembre 1978).

Ouverture de l'école internationale de physico-chimie (Namur 1979).

### Participation à l'édition de Journaux Scientifiques

Co-éditeur de l'*International Journal of Quantum Chemistry*.

Membre du bureau d'édition de *Chemical Physics Letters*.

Membre du bureau d'édition de *European Journal of Medicinal Chemistry*.

Membre du bureau d'édition de *THEOCHEM*.

Membre du Comité de Lecture de l'Académie des Sciences.

### PUBLICATIONS

#### Livres

*Atomes, Molécules et Lumière* (en collaboration avec P. DAUDEL) (1946).

*Mécanique Ondulatoire et Chimie* (en collaboration avec F. GALLAIS), Gauthier-Villars (1947).

*L'Onde Electronique et la Chimie Moderne*, Presses Universitaires de France (1952) - traduit en tchèque.

*Les Fondements de la Chimie Théorique*, Gauthiers-Villars (1956) - traduit en anglais.

*Quantum Chemistry* (en collaboration avec LEFEBVRE et MOSER), Interscience (1959) - traduit en japonais.

*Structure Electronique des Molécules*, Gauthier-Villars (1962) - traduit en anglais.

*Chemical Carcinogenesis and Molecular Biology* (en collaboration avec P. DAUDEL), Wiley (1966) - traduit en japonais.

*Théorie Quantique de la Réactivité Chimique*, Gauthier-Villars (1967) - traduit en japonais et en anglais.





*Semi-Empirical Wave-Mechanical Calculations on Polyatomic Molecules*  
 (en collaboration avec C. SANDORFY), Yale University Press (1971).  
*Théorie Quantique de la Liaison Chimique*, Presses Universitaires de  
 France (1972) - traduit en anglais, en espagnol et en bulgare.  
*Chimie Quantique*, Presses Universitaires de France (1973).  
*Prévention et Traitement du Cancer*, Palais de la Découverte (1980).  
*Vision Moléculaire du Monde* avec des illustrations du peintre d'Agaggio  
 (1981), Hachette et C.N.R.S.  
*Quantum Chemistry* (en collaboration avec Leroy, Peeters et Sana), Wiley  
 (1983).

Es ademés autor de 320 articles en diverses revistes científiques.



EXCLÒS DEL PRÉSTEC

  Universitat Autònoma de Barcelona UAB DHC  
13

Servei de Biblioteques

Reg. 132.221

Sig. 616-006.6(042)

Ref. 12500

